

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-226274

(43)Date of publication of application : 21.08.2001

(51)Int.CI.

A61K 35/78  
A23K 1/16  
A23K 1/18  
A23L 1/30  
A61K 7/00  
A61P 3/04  
C12N 9/99

(21)Application number : 2000-031955

(71)Applicant : MATSUURA YAKUGYO KK

(22)Date of filing : 09.02.2000

(72)Inventor : MATSUURA KEIICHI  
HIRATA YOSHIMASA  
SAWADA IKUO  
IMAI SHOJI  
FUKAYA YUKITAKA  
SAKURAGI TOSHIE  
ITO HIDESATO

## (54) LIPASE INHIBITOR

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a lipase inhibitor for controlling and preventing human and animal obesities and diseases caused by obesities and preventing inflammation resulting from neutral fat of the skin.

SOLUTION: This lipase inhibitor comprises one or more kinds of crude medicines selected from leaf of Psidium guajava L., Psidium guajava L., leaf of Apocynum venetum L., leaf of Gymnema sylvestre and Gardenia jasminoides var. grandiflora or their extracts. These crude medicines or extracts control accumulation of lipid in the body by inhibiting the action of pancreatic lipase participating in digestion and absorption of lipid.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any  
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

[Claim 1] A guava leaf (*Psidium guajava* L.: guava group), Hop (*Humulus lupulus* L.: KARAHANASOU group), The *Apocynumvenetum* L. leaf (*Apocynum venetum* L.: Apocynum), The *Gymnema sylvestre* Schult(Retz.) : Horai AOKAZURA group), The lipase inhibitor characterized by containing one sort chosen from a *gardeniae fructus* (*Gardenia jasminoides* var.*grandiflora*(Lour.) Makino : gardenia group), or two sorts or more of crude drugs or those extracts

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to a drug effective in control and prevention of obesity by checking the pancreatic lipase which participates in the digestion of a lipid in more detail in the living body about the drug which has lipase inhibitory action. Moreover, the above-mentioned lipase inhibitor can use the food aiming at healthy maintenance improvement also for the feed for cosmetics, livestock, or pets from the first.

[0002]

[Description of the Prior Art] In modern society, food appears on the market to abundance, and on the other hand, when momentum runs short, a trigger of various diseases is served as, the superfluous are recording, i.e., the obesity, of a fat in the inside of the body. Since obesity is closely related to lifestyle-related diseases, such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension, and serves as an onset base of a disease group with very high frequency, such as an arteriosclerosis nature disease and a thrombus nature disease, further, to offer the approach of improving obesity is desired. Although there are alimentary therapy, kinesitherapy, and pharmacotherapy in the approach of improving obesity, in everyday life, continuation of alimentary therapy and the kinesitherapy is that \*\*\*\*\* is difficult, and has pharmacotherapy as a therapy means to assist them.

[0003] In recent years, the inhibitor to a digestive enzyme attracts attention for the purpose of control and prevention of obesity. By checking an operation of the pancreatic lipase which is the enzyme which especially participates in the digestion of a lipid, are recording of the lipid to the inside of the body is suppressed, and to offer the lipase inhibitor which can be contributed to control and prevention of obesity is desired. Moreover, the evil by are recording of a fat is accepted not only in Homo sapiens but in animals, such as livestock and a pet, and is [ such a lipase inhibitor ] high also as feed for livestock or pets. [ of usefulness ] Furthermore, also in the cosmetics field, since the free fatty acid which is hydrolyzed by the lipase produced from the bacteria on the front face of the skin, and has stimulative is generated, and inflammation progresses a cornification operation of the skin further when the free fatty acid flows into surrounding connective tissue, acceleration and, the neutral fat in the sebum which is the secrete from the skin can prevent the trouble of the skin by checking the lipase used as these causes.

[0004]

[Means for Solving the Problem] In order that this invention may solve the above-mentioned technical problem, as a result of this invention persons' inquiring, the extract of one sort or two sorts or more of crude drugs chosen from a guava leaf, hop, the Apocynumveneyum L. leaf, the Gymnema leaf, and a gardeniae fructus found out checking pancreatic lipase. In order to manufacture the lipase inhibitor of this invention, disintegration of one sort or two sorts or more of crude drugs chosen from a guava leaf, hop, the Apocynumveneyum L. leaf, the Gymnema leaf, and a gardeniae fructus is carried out as it is, or the extract of these crude drugs is obtained. Furthermore, only an active principle may be separated from the above-mentioned extract. The extract said here means the extract which extracts up Norio medicine with water, alcohols, ether, ester, ketones, nitril, aromatic hydrocarbon, halogenated aliphatic

hydrocarbon, or these mixed solvents, and is obtained, its diluent, concentration liquid, an extract, or a dry matter.

[0005]

[Example] [Lipase inhibitory action trial]

1) 70%v/v of the crude drug shown in the adjustment table 1 of the sample solution An ethanol extract and a water extract are adjusted as follows.

70%v/v Ethanol extract: 30g of crude drugs used as powder 70%v/v Ethanol 600ml is added, an ultrasonic extract is carried out for 1 hour, the filtrate after filtration is condensed, and it is 70%v/v. It is considered as the ethanol extract.

Water extract: 30g of crude drugs 600ml of water was added, the heating extract was carried out for 1 hour, filtrate was condensed and the water extract took after filtering the extract.

[0006] 2) Measurement of the rate of lipase inhibitory action trial lipase inhibition used the Buta pancreatic lipase (product made from Sigma), and the Dainippon Pharmaceutical "lipase kit S." The measuring method followed a manufacturer's description. Namely, sample sample solution 150microl containing an extract (the object for blank tests is water 150microl), Enzyme solution (Buta pancreatic lipase 0.05mg/ml 125m M tris hydrochloric acid (PH7.5)) 40microl, Coloring liquid 0.1mg/ml 5, 5' - Buffer-solution 500microl containing a dithio screw (2- nitro benzoic acid) Esterase inhibition liquid (3.48mg/(ml) phenylmethyl sulfonyl fluoride) 10microl after putting in and mixing It adds. These are preheated for 5 minutes at 30 degrees C, and it is substrate liquid (6.69mg/(ml) 3 butanoic-acid dimercaprol +5.73mg [/ml] sodium dodecyl sulfate) 50microl. It is made to react for 30 minutes at 30 degrees C under protection from light after mixing in addition. Then, 1ml of reaction stop solutions is added, and a reaction is suspended. A sample solution, an enzyme solution, coloring liquid, and esterase inhibition liquid are added, a blank is heated for 30 minutes at 30 degrees C for 5 minutes by 30 degrees C, and after it adds the reaction stop solution, it adds substrate liquid. The absorbance of each sample is measured on the wavelength of 412nm.

[0007] Lipase inhibitory action was calculated using the degree type.

Rate = of lipase inhibition 100-(AT-ABT)/(AC-ABC) x100 (%)

AT: Absorbance ABT of a sample sample : The blank absorbance AC of a sample sample: Absorbance ABC of the sample for blank tests : 50% inhibition concentration (IC50) of each crude drug extract to a blank absorbance <result> lipase operation of the sample for blank tests was shown in a table 1.

[0008]

[A table 1]

	70%v/v エタノール抽出液	水抽出液
グアバ葉	0.205	0.62
ホップ	2.54	4.3
ラフマ葉	1.165	0.785
ギムネマ葉	3.71	6.74
サンシシ	0.83	2.52

単位 : mg/ml

[0009]

[Effect of the Invention] Each crude drug extract of the above-mentioned table 1 has the outstanding lipase inhibitory action. Each above-mentioned crude drug extract bears the digestion of a lipid in the living body, shows inhibitory action to the pancreatic lipase which is the digestive enzyme which grasps the key of obesity, and can contribute it to control and prevention of obesity by suppressing the recording of the lipid to the inside of the body. Furthermore, it is effective also in prevention of the lifestyle-related disease reflecting eating habits in recent years, such as superfluous intake of a lipid, and can use also for the various diseases by excess of a nutrition, such as livestock and a pet, etc. Moreover,

it is useful also to trouble prevention of the skin resulting from lipase.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-226274

(P2001-226274A)

(43)公開日 平成13年8月21日(2001.8.21)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコト <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 2 B 0 0 5
A 2 3 K 1/16	3 0 4	A 2 3 K 1/16	3 0 4 C 2 B 1 5 0
1/18		1/18	A 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 8

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全3頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-31955(P2000-31955)

(71)出願人 000187471

松浦葉業株式会社

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2-22

(22)出願日 平成12年2月9日(2000.2.9)

(72)発明者 松浦 敬一

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦葉業株式会社内

(72)発明者 平田 義正

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦葉業株式会社内

(74)代理人 100075476

弁理士 宇佐見 忠男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リバーゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】 本発明の課題は、ヒトや動物の肥満や肥満に伴う疾病を抑制、予防し、更には皮膚の中性脂肪にもとづく炎症を防止することにある。

【解決手段】 グアバ葉、ホップ、ラフマ葉、ギムネマ葉、サンシシから選ばれる1種または2種以上の生葉もしくはそれらの抽出物を含有するリバーゼ阻害剤を提供する。これら生葉もしくは抽出物は脂質の消化吸収に関与する臍リバーゼの作用を阻害することによって、体内への脂質の蓄積を抑える。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グアバ葉 (*Psidium guajava* L. : バンジロウ属)、ホップ (*Humulus lupulus* L. : カラハナソウ属)、ラフマ葉 (*Apocynum venetum* L. : バシクルモン属)、ギムネマ葉 (*Gymnema sylvestre* (Retz.) Schult. : ホウライアオカズラ属)、サンシシ (*Gardenia jasminoides* var. *grandiflora* (Lour.) Makino : クチナシ属) から選ばれる1種または2種以上の生葉もしくはそれらの抽出物を含有することを特徴とするリバーゼ阻害剤

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、リバーゼ阻害作用を有する薬物に関する、更に詳しくは生体内で脂質の消化吸収に関する酵素の活性を阻害することにより、肥満の抑制および予防に有効な薬物に関するものである。また上記リバーゼ阻害剤は健康維持増進を目的とする食品はもとより化粧品や家畜やペット用の飼料にも利用することができる。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 現代社会においては、食物が豊富に出回り、一方では運動量が不足することにより、体内における脂肪の過剰蓄積すなわち肥満がさまざまな疾病の引き金となっている。肥満は糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病に密接に関係しており、さらには動脈硬化性疾患、血栓性疾患などきわめて頻度の高い疾患群の発症基盤となっているため、肥満を改善する方法を提供することが望まれている。肥満を改善する方法には、食事療法、運動療法、薬物療法があるが、日常生活の中では食事療法、運動療法の継続は可なり困難なことであり、それらを補助する治療手段として薬物療法がある。

【0003】 近年、肥満の抑制や予防を目的として消化酵素に対する阻害剤が注目されている。とりわけ脂質の消化吸収に関する酵素である酵素の作用を阻害することにより体内への脂質の蓄積を抑え、肥満の抑制および予防に寄与しができるリバーゼ阻害剤を提供することが望まれている。また脂肪の蓄積による弊害は、ヒトのみでなく家畜やペット等の動物にも認められ、このようないばれ阻害剤は家畜やペット用の飼料としても有用性が高い。更に化粧品分野においても、皮膚からの分泌物である皮脂の中性脂肪は、皮膚表面のバクテリアから産生されるリバーゼにより加水分解されて刺激性のある遊離脂肪酸を生成し、皮膚の角化作用を促進、さらには、その遊離脂肪酸が周囲の結合組織に流出することにより炎症が進展するので、これらの原因となるリバーゼを阻害することにより皮膚のトラブルを防止することができる。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は上記課題を解決

するために本発明者らが研究を行った結果、グアバ葉、ホップ、ラフマ葉、ギムネマ葉、サンシシから選ばれる1種または2種以上の生葉の抽出物が酵素活性を阻害することを見出した。本発明のリバーゼ阻害剤を製造するためには、グアバ葉、ホップ、ラフマ葉、ギムネマ葉、サンシシから選ばれる1種または2種以上の生葉をそのまま粉末化するか、あるいはこれら生葉の抽出物を得る。更に上記抽出物から有効成分のみを分離しても良い。ここで言う抽出物とは、上記生葉を水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、ニトリル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類あるいはこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出液、その希釈液、濃縮液、エキスまたは乾燥物を意味する。

## 【0005】

## 【実施例】【リバーゼ阻害作用試験】

## 1) 試料溶液の調整

表1に示す生葉の70%v/v エタノール抽出液と水抽出液とを下記の通り調整する。

70%v/v エタノール抽出：粉末にした生葉 30g に 7

20 0%v/v エタノール 600ml を加え 1 時間超音波抽出し、濾過後濾液を濃縮し 70%v/v エタノール抽出液とした。

水抽出：生葉 30g に水 600ml を加え 1 時間加熱抽出し、その抽出液を濾過後、濾液を濃縮し水抽出液とした。

## 【0006】 2) リバーゼ阻害作用試験

リバーゼ阻害率の測定は、ブタ酵素 (Sigma社製) および大日本製薬製の「リバーゼキットS」を用いた。測定方法は製造者の説明書に従った。すなわち抽出液を含む試料サンプル溶液 150 μl (盲検用は水 150 μl)、酵素溶液 (ブタ酵素 0.05 mg/ml 1.25 mM トリス塩酸 (pH 7.5)) 40 μl、発色液

0.1 mg/ml 5'-ジチオビス (2-ニトロ安息香酸) を含む緩衝液) 500 μl を入れて混和した後、エステラーゼ阻害液 (3.48 mg/ml フェニルメチルスルホニルフルオリド) 10 μl を添加する。これらを 30 °C で 5 分間予熱し、基質液 (6.69 mg/ml 三酪酸ジメルカブロール + 5.73 mg/ml ドデシル硫酸ナトリウム) 50 μl を加え混和後、遮光下にて 30 °C で 30 分間反応させる。その後、反応停止液 1 ml を添加し反応を停止する。ブランクはサンプル溶液、酵素溶液、発色液、エステラーゼ阻害液を添加して 30 °C で 5 分間、および 30 °C で 30 分間加熱し、反応停止液を加えた後基質液を添加する。それぞれのサンプルの吸光度を波長 412 nm で測定する。

【0007】 リバーゼ阻害作用は次式を用いて計算した。

$$\text{リバーゼ阻害率} = 100 - (A_T - A_{B_T}) / (A_C - A_{B_C}) \times 100 (\%)$$

50 A\_T : 試料サンプルの吸光度

A B<sub>T</sub> : 試料サンプルのプランク吸光度\*害濃度 (IC<sub>50</sub>) を表1に示した。

A C : 盲検用サンプルの吸光度

【0008】

A B<sub>C</sub> : 盲検用サンプルのプランク吸光度

【表1】

&lt;結果&gt; リバーゼ作用に対する各生葉抽出物の50%阻\*

	70%v/v エタノール抽出液	水抽出液
グアバ葉	0. 205	0. 62
ホップ	2. 54	4. 3
ラフマ葉	1. 165	0. 785
ギムネマ葉	3. 71	6. 74
サンシシ	0. 83	2. 52

単位 : mg/ml

## 【0009】

【発明の効果】上記の表1の各生葉抽出物は優れたリバーゼ阻害作用を有している。上記の各生葉抽出物は生体内で脂質の消化吸収を担い、肥満症の鍵を握る消化酵素である酵リバーゼに対して阻害作用を示し、体内への脂質の蓄積を抑えることにより肥満の抑制や予防に寄与し※20

※得る。更に脂質の過剰摂取など近年の食生活を反映している生活習慣病の予防にも有効であり、家畜やペット等の栄養過多などによる種々の疾病にも利用することができる。またリバーゼに起因する皮膚のトラブル防止にも有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.\*

A 61 P 3/04  
C 12 N 9/99

識別記号

F I

マーク (参考)

A 61 P 3/04  
C 12 N 9/99

(72)発明者 澤田 郁夫

(72)発明者 櫻木 利枝

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦薬業株式会社内愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦薬業株式会社内

(72)発明者 今井 昇治

(72)発明者 伊藤 英里

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦薬業株式会社内愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦薬業株式会社内

(72)発明者 深谷 幸隆

F ターム (参考) 2B005 AA05 AA06

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号  
松浦薬業株式会社内

2B150 AA01 AA06 AB10 DD32 DD57

4B018 MD48 MD61 MD62 ME01 MF01

4C083 AA111 CC02 EE12

4C088 AB14 AB34 AB57 AB99 BA09

BA10 CA03 MA07 MA52 MA63

NA14 ZC20 ZC33